

University of Groningen

DNA-based drug carriers and dynamic proteoids with tunable properties

Liu, Yun

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Liu, Y. (2017). *DNA-based drug carriers and dynamic proteoids with tunable properties*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

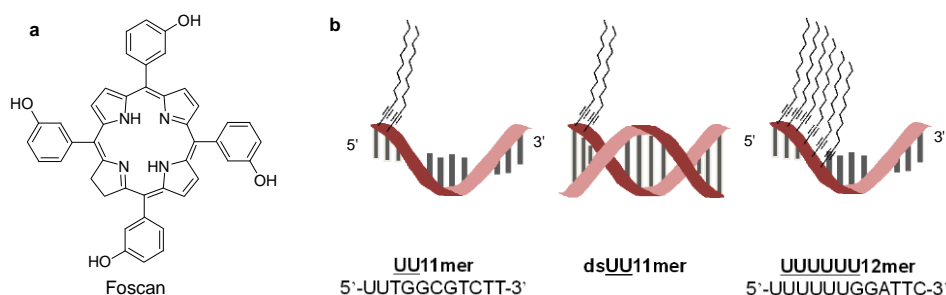
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting



De snelle ontwikkeling van DNA nanotechnologie heeft geleid tot de vorming van veel 1D, 2D en 3D DNA nanostructuren met verschillende groottes en vormen. Dankzij hun lage toxiciteit en hoge biocompatibiliteit, worden ze veel gebruikt in nanomedicatie. Anderzijds, dankzij de toepassing van constitutionele dynamische chemie (CDC) in biopolymeerwetenschappen ontstaan constitutionele dynamische analogen van biopolymeren, biodynameren, die gebruikt kunnen worden als nieuwe, aanpasbare biomaterialen.

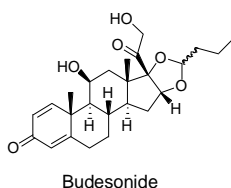


Schema 1. Structuren van a) Foscan en b) lipide-gemodificeerde DNA's.

In hoofdstuk 1, beschrijven we de ontwikkeling van nucleïnezuur amfifielen als medicijn dragers en bekijken hun synthetische benaderingen, gecontroleerde zelfassemblage eigenschappen, en methoden voor veranderingen.

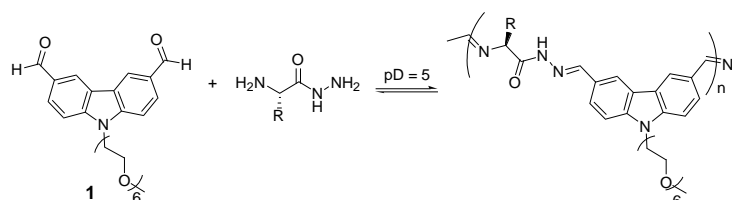
In hoofdstuk 2, introduceren we de ontwikkeling van constitutionele dynamische covalente analogen van nucleïnezuren (DyNA's), polysachariden (glycodynameren) en proteïnen (dynamische proteoïden) als nieuwe functionele biomaterialen.

In hoofdstuk 3, hebben we drie types van lipide gemodificeerde DNA amfifielen ontworpen en gesynthetiseerd via vaste-fase synthese (Schema 1b) waarbij micellen worden gevormd bij betrekkelijk lage kritische micel concentraties. We hebben deze succesvol gebruikt om het onoplosbare Foscan (Schema 1a) op te kunnen lossen voor fotodynamische therapie. We verkregen nieuwe medicijn-afleveringssytemen, welke hoge ladingscapaciteiten hebben, en geen invloed vertonen op de biologische activiteit van het actieve farmaceutische ingrediënt.



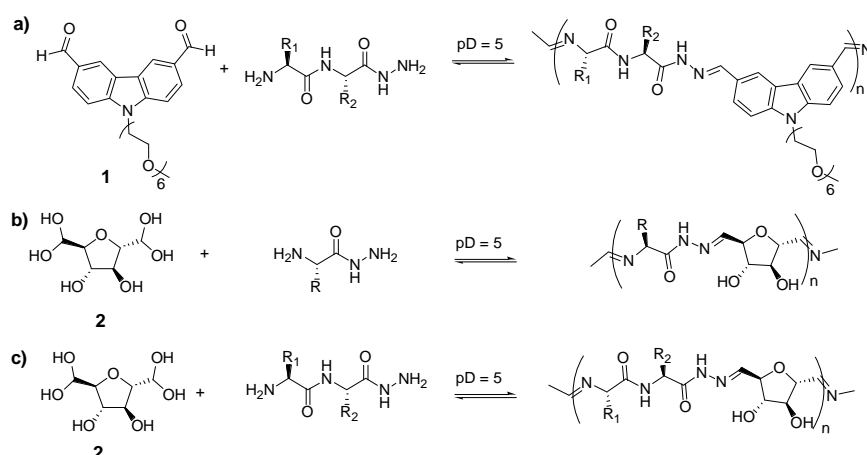
Schema 2. Structuur van budesonide.

In hoofdstuk 4, hebben we een lipide gemodificeerde **UU11mer** (Schema 1b) gebruikt als oplosmiddel voor budesonide (Schema 2), een hydrofobe glucocorticoïde met een hoge anti-ontsteking activiteit, met hoge ladingscapaciteiten. Het remmen van het vrijkomen van interleukin-8 heeft laten zien dat het nieuwe afleveringssysteem zijn remmende activiteit behoudt in cel-gebaseerde tests.



Schema 3. Vorming van dynamische proteolipiden door polycondensatie van dialdehyde **1** met α -aminozuur hydraziden.

In hoofdstuk 5, beschrijven we het ontwerp van een reeks dynamische proteolipiden die gesynthetiseerd werden door middel van polycondensatie van verschillende typen van α -aminozuur hydraziden met het niet-biologische dialdehyde **1** (Schema 3), via vorming van twee types reversibele C=N verbindingen (iminen en acylhydrazonen). De polymerisatiereactie wordt gedreven door de zelforganisatie/ vouwing van de gevormde polymeren. We hebben gevonden dat de zijketens van de α -aminozuren, inclusief aromaticiteit, lading en polariteit een sterke invloed hebben op de snelheid van polymerisatie en de structuur en dynamische eigenschappen van de gevormde biodynameren.



Schema 4. Ontwikkeling van dynamische proteolipiden door polycondensatie van a) dialdehyde **1** met dipeptide hydraziden; b) dialdehyde **2** met α -aminozuur hydraziden; c) dialdehyde **2** met dipeptide hydraziden.

In hoofdstuk 6, hebben we een serie dynamische proteoïdes ontworpen en gesynthetiseerd door middel van polycondensatie van verschillende typen van α -aminozuren en dipeptide hydraziden met het niet-biologische aromatische dialdehyde **1** en het biologische alifatische dialdehyde **2** (Schema 4). Door gebruik te maken van dialdehyde **2**, konden we de biocompatibiliteit van de gevormde biodynameren versterken. Het respectievelijke belang van factoren die de polymerisatie en structuur van de gevormde biodynameren kunnen beïnvloeden, is vergeleken, inclusief aromaticiteit, negatieve lading en hydroxyl groepen in de zijketens van α -aminozuren.

Samenvattend, het eerste deel van dit proefschrift beschrijft het ontwerp en de synthese van op DNA gebaseerde amfifielen en hun toepassing als oplosmiddel voor hydrofobe medicijnen zonder hun biologische activiteit te beïnvloeden. Door hybridiseren met complementair DNA-dragende functionele groepen, kan multi-functionaliseren gecontroleerd en efficiënt bereikt worden. We zijn er van overtuigd dat zelfgeassembleerde DNA-nanodragers een grote belofte zijn om gebruikt te worden als nanodragers in nanomedicatie. Het tweede deel van het proefschrift beschrijft het ontwerp en de synthese van constitutionele dynamische analogen van proteïnen (dynamische proteoïdes) met verschillende nanostructuren door middel van polycondensatie van verscheidene α -aminozuren en dipeptide hydraziden met twee types dialdehyden, namelijk een niet-biologisch aromatisch dialdehyde en een biologische alifatisch dialdehyde. De wetenschappelijke resultaten bieden een basis voor rationeel ontwerp en de synthese van gestructureerde vormen en aanpasbare dynamische proteoïdes. De resulterende biodynameren brengen biocompatibiliteit en biofunctionaliteit samen van biologische componenten met aanpasbaarheid dankzij dynamische covalente bindingen. Zij hebben een grote potentie om gebruikt te worden als functioneel-aanpasbare biomaterialen in zowel biomedische als biotechnische gebieden.